

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-203631

(43)Date of publication of application : 23.08.1988

(51)Int.Cl. C07B 41/08  
B01J 31/02  
C07C 51/00  
C07C 57/30  
C07C 59/64

(21)Application number : 62-034514

(71)Applicant : NIPPON KAYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 19.02.1987

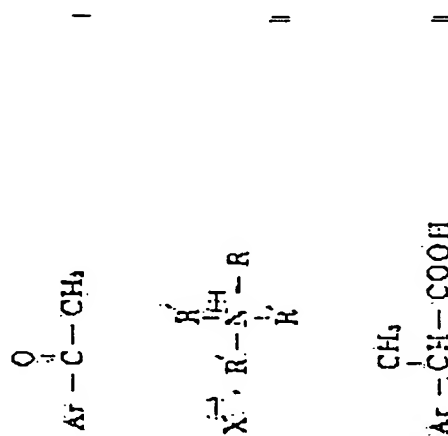
(72)Inventor : MAEHARA KIYOSHI  
TSUDA MAKOTO  
SHISHIDO SETSUO

## (54) PRODUCTION OF ALPHA-ARYLPROPIONIC ACID

### (57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound for antiphlogistics, analgesic, antipyretic, etc., in good yield, by reacting an aryl compound such as 6-methoxy-2- acetonaphthene, etc., with a haloform (e.g. chloroform, etc.) under a basic condition using an excess phase-transfer catalyst and then reducing the reaction product.

CONSTITUTION: A compound (e.g. 6-methoxy-2-acetonaphthene, etc.) expressed by formula I (Ar is aryl) is reacted with a haloform (e.g. chloroform, etc.) under a basic condition in the presence of a phase-transfer catalyst (e.g. benzyltrimethylammonium-chloride, etc.) expressed by formula II (R' is alkyl; R is benzyl or alkyl; X is halogen or sulfate) used in an excess amount of 1.5mol., preferably 1.8W3.0mol. based on the compound expressed by formula I and the resultant reaction product is then reduced to advantageously provide A-arylpropionic acid (e.g. 2-methoxy-6-naphtylalkanoic acid, etc.) expressed by formula III on an industrial scale.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-203631

⑬ Int.Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)8月23日

C 07 B 41/08

B 01 J 31/02

C 07 C 51/00

57/30

59/64

1 0 2

7457-4H

Z-7158-4G

6692-4H

8318-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 α-アリールプロピオン酸の製造方法

⑯ 特 願 昭62-34514

⑰ 出 願 昭62(1987)2月19日

⑱ 発 明 者 前 原 喜 好 埼玉県上尾市小泉378-35  
 ⑱ 発 明 者 津 田 誠 東京都北区志茂3-17-2-102  
 ⑱ 発 明 者 穴 戸 節 雄 埼玉県上尾市緑丘4-12-19  
 ⑲ 出 願 人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 竹田 和彦

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

α-アリールプロピオン酸の製造方法

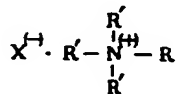
## 2. 特許請求の範囲

(1) 式

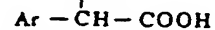


(式中、Arはアリール基である)

で示される化合物とハロホルムを塩基性条件下、少なくとも(2)の化合物に対し1.5モル以上の式



(式中、R'はC<sub>1-4</sub>の低級アルキル基、Rはベンジル基又はC<sub>1-6</sub>の低級アルキル基、Xはハロゲン原子又はサルフェート基を示す)の相関移動触媒の存在下に反応させ、次いで還元することを特徴とする式(1)

CH<sub>3</sub>

(式中、Arは前記に同じ)

で表わされるα-アリールプロピオン酸の製造方法

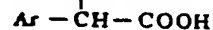
## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は強い抗炎症作用、鎮痛作用及び解熱作用を有するα-アリールプロピオン酸の工業的に有利な製造法に関する。

(従来の技術)

下記式(1)

CH<sub>3</sub>

(式中、Arはアルデヒド基を含まないアリール基あるいは置換アリール基である)

で表わされるα-アリールプロピオン酸を製造する方法は特開昭54-163561、同56-16437及び同55-7225に示されている。  
(発明が解決しようとする問題点)

しかし、従来の製造方法は一般に収率が低く

又不純物が多量に発生し、分離精製が困難で工業的に有利ではない。

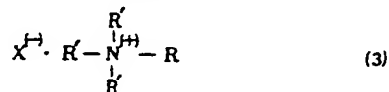
〔問題点を解決するための手段〕

本発明は式(2)

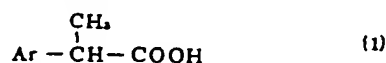


(式中、Arはアリール基である)

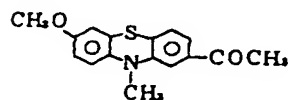
で示される化合物とハロホルムを塩基性条件下少なくとも(2)の化合物に対し1モル以上の式(3)



(式中、R'はC<sub>1</sub>-4の低級アルキル基、Rはベンジル基又はC<sub>1</sub>-8の低級アルキル基、Xはハロゲン原子又はサルフェート基を示す)の相関移動触媒の存在下に反応させ、次いで還元することとを特徴とする式(1)



(式中、Arは前記に同じ)



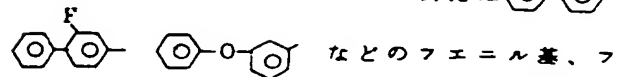
などがあげられる。

ハロホルムとしてはクロロホルム、ブromoホルムなどがあげられる。

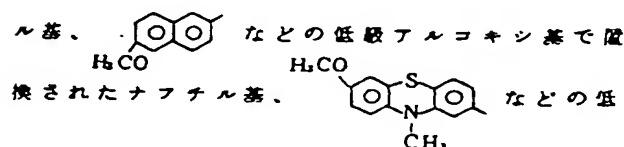
式(3)におけるXとしては、例えばクロロ原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子があげられる。R'としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチルなどのC<sub>1</sub>-4の低級アルキル基があげられる。Rとしては、例えばベンジル基、又はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC<sub>1</sub>-8のアルキル基などがあげられる。式(3)の相関移動触媒としてはベンジルトリメチルアンモニウム=クロライド又はプロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウム=クロライド又はプロマイド、ベンジルトリエチルアンモニウムメチル=サルフェート、トリオクチルアンモニウム=クロライド、ベンジルトリブ

で表されるα-アリールプロピオン酸の製造方法に関する。

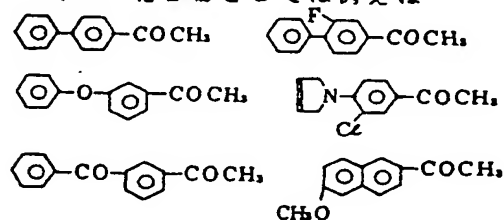
上記式(2)におけるArとしては例えば



などのフェニル基、フェノキシ基、ハロゲンなどで置換されたフェニル基、

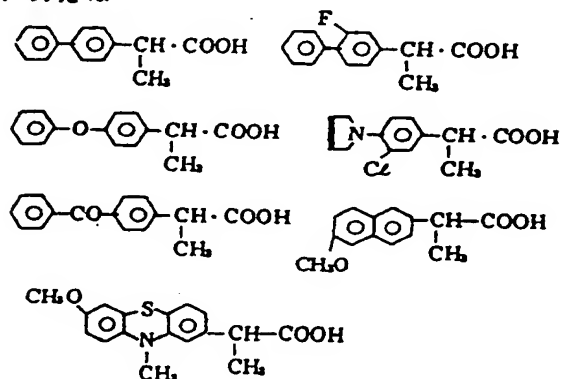


などの低級アルコキシ基で置換されたナフチル基、低級アルコキシ基で置換されたフェノチアジン基などのアリール基があげられる。ここで低級アルコキシ基としては例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などがあげられる。式(2)の化合物としては例えば



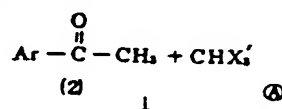
チルアンモニウム=クロライド、テトラメチルアンモニウム=クロライドなどがあげられる。

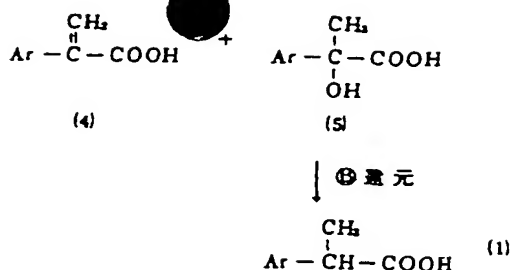
本発明の目的物質である式(1)の化合物としては、例えば



次に本発明の製法について説明する。

本発明の反応は次の経路を経て進行するものと思われる。





〔式中、Arは前記と同じ、X'はハロゲン〕

④の反応は式(2)の化合物とこれに対して2～5倍モル好ましくは2～3倍モルのハロホルムと式(2)の化合物に対し少なくとも1.5モル以上好ましくは1.5～4.0モル、さらに好ましくは1.8～3.0モルの式(3)の相間移動触媒の存在下塩基性条件下、例えば式(2)の化合物に対し5～10倍モル、好ましくは7～9倍モルの塩基の存在下に好ましくは $-10^{\circ}$ ～ $10^{\circ}$ の温度範囲で3～40時間行われる。

ここで塩基としては例えば水酸化ナトリウム水酸化カリウムなどの水酸化アルカリがあげられ好ましくは、その水溶液、特に水酸化カリウム

的製法としてすぐれたものである。

次に実施例により本発明を具体的に説明する。

#### 実施例-1.

クロロホルム275g、6-メトキシ-2-アセトナフトン200g(1モル)、水111g及びベンジルトリエチルアンモニウムクロライド371g(2モル)を反応器に入れ、攪拌溶解させる。内温を $-10^{\circ}\text{C}$ に冷却し55% KOH溶液1020g(10モル)を内温を $-7^{\circ}\text{C}$ ～ $-3^{\circ}\text{C}$ に保ちながら約6時間で滴下する。滴下後、同温度で約3時間熟成させたのち、クロロホルム525gを加え副生したKClをろ過し母液を静置分液し油層に希塩酸を加えて触媒を分離したのち、希塩酸水溶液で水洗し、減圧蒸餾する。得られた固形物を70%メタノール水80gから再結晶化し、ろ過、洗浄し乾燥すると白色結晶232.7gを得た。

ガスクロ定量分析の結果は次のとおりである。

収量	175.6g	38.4	
収率	75%	15%	計90%

の水溶液が用いられる。

④の還元反応は接触還元などの通常の還元方法を利用しうる。

なお、④の還元は④の反応後生成物を単離することなくおこなってもよいが、④の反応後、生成している式(4)、(5)の化合物と式(3)の相間移動触媒との塩を酸により分解し、相間移動触媒を除去し、式(4)、(5)の化合物を一度固体として取り出した後、酸のまま、又はNaKなどとの塩としておこなった方が好ましい。ここで酸としては塩酸などの酸があげられる。又、固体として取り出した場合の溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、トリクロルエタンなどがあげられる。

#### 〔効果〕

本発明方法によると④の反応において相間移動触媒を過剰に使用しこの触媒と式(4)、(5)の化合物との塩を生成させることにより、これらの化合物の収率が增大しこのため、目的物質である式(1)の化合物の収率が增大するもので、工業

上記生成物を当モルの水酸化ナトリウム水溶液2000mlに溶かし、ラネーニッケル20gを加え、水素圧 $10\text{kg}/\text{cm}^2$ 、 $40^{\circ}\text{C}$ で接触還元を行った。触媒をろ過後、酸性にして2-メトキシ-6-ナフチルアルカン酸209.8gの(6-メトキシ-2-アセトナフトンからの通算収率=91.2%)を得た。

#### 実施例-2.

クロロホルム275g、6-メトキシ-2-アセトナフトン200g(10モル)、水100g及びベンジルトリエチルアンモニウムクロライド500g(22モル)とを反応器に入れ攪拌溶解させる。内温を $-5^{\circ}\text{C}$ ～ $0^{\circ}\text{C}$ に保ちながら55%の水酸化カリウム1020gを5時間かけて滴下する。

滴下後、同温度で3時間反応させたのち、ジクロロメタン800gを加えKClをろ別後、静置分液して油層を分取する。分取した油層を希塩酸で酸性にし、触媒を分離したのち水洗し、減圧蒸餾する。得られた固形物質を70%メタノ

ール水80gから結晶し、戸過洗浄し、乾燥すると微黄色結晶を得た。ガスクロ定量分析の結果、化合物(4)61%、化合物(5)30.5%であり、三成分の合計収率=91.5%であった。

実施例-1と同様の方法で接触還元し、2-メトキシ-6-ナフチアルカン酸7128g(6-メトキシ-2-アセトナフトンからの通算収率=92.5%)を得た。

参考例-1.

特開昭55-7225の実施例に従って追試した結果は次の通りであった。

即ち、6-メトキシ-2-アセトナフトン40g(0.2モル)をジクロロメタンに溶解し水35g、ベンジルアルコール0.4g、ベンジルトリエチルアンモニウム=ブロマイド50g(0.9モル)及び粒状苛性ソーダ50gを溶解し、20~25℃にてクロロホルム60gを10時間で滴下した。

滴下終了後、2時間のちに反応液を分液し、油層をとり、10%塩酸100mlで2回洗浄後

油層を減圧蒸餾した。蒸餾した油層を計量し、内部標準法にてガスクロ定量分析を行った。結果は次のとおりである。

化合物No.	(4)	(5)
収 量	16.2g	17.7g
収 率	34.5%	34.5%
計	69%	

上記蒸餾した油層を10%苛性ソーダ水溶液100mlに溶解し、活性炭を加えて戸過し、戸液に5%パラジウム炭素を加え、オートクレーブにて水素を10kg/cm<sup>2</sup>にし、室温で還元した。反応後触媒を戸過し、戸液を10%塩酸でpH=4まで酸性にし、黄色結晶を得た。

結晶をn-ヘキサンで再結晶することにより2-メトキシ-6-ナフチアルカン酸30.1gを得た。収率=65.5% (分子量=230)

特許出願人 日本化薬株式会社